



Centro Universitário de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

O Papiloma Vírus Humano (HPV) e a sua influência no Câncer do Colo do Útero

Gisele Cristina Havrechak

Brasília – 2002

Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Licenciatura em Ciências Biológicas

O Papiloma Vírus Humano (HPV) e a sua influência no Câncer do Colo do Útero

Gisele Cristina Havrechak

Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador Prof^ª Dr^ª: Fernanda Vinhaes

Brasília – 2002

DEDICATÓRIA

Ao Wagner, pela sua compreensão e por ser meu eterno companheiro.

Ao Pedro, pela alegria que me traz todos os dias e por me fazer conhecer o verdadeiro significado da palavra MÃE.

Aos meus pais, por estarem sempre presentes e disponíveis quando precisei de apoio e de ajuda com meu filho, Pedro.

Às minhas irmãs, pelo carinho e compreensão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu o dom da vida e capacidade para superar obstáculos

A todos os meus familiares e amigos, pelos incansáveis incentivos e por acreditarem em mim.

Ao professor Cláudio Cerri, pelos ensinamentos e sugestões oferecidos na apresentação desta monografia.

Em especial, à professora Dra. Fernanda Vinhaes, pelos ensinamentos, incentivo, dedicação e, principalmente, pelo carinho e atenção que sempre me dispensou na realização deste trabalho.

RESUMO

Câncer é uma palavra proveniente do grego *Karkinos* que significa “caranguejo”. É um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos. Existem vários tipos de câncer e, atualmente, no Brasil, o câncer do colo do útero é o terceiro mais comum na população feminina superado apenas pelo câncer de pele não melanoma e o de mama. É mais comumente encontrado em países em desenvolvimento, sendo que no Brasil a maior taxa registada foi na região Norte do País. O câncer do colo do útero é causado em 95% dos casos pelo vírus do papiloma humano (HPV), pertencente à família *Papovaviridae*. Existem vários fatores de risco para o câncer do colo do útero associados ao HPV, com destaque para os hábitos sexuais, higiene, tabagismo e uso prolongado de contraceptivos orais. O vírus HPV é sexualmente transmissível e existem mais de 100 tipos sendo divididos em 3 grupos em função do tipo de lesão: baixo risco, risco intermediário e alto risco. Dentre eles, os subtipos 16 e 18 são freqüentemente encontrados em neoplasias intra-epiteliais cervicais. Com o avanço da ciência vários métodos de detecção do vírus HPV têm se desenvolvido, tais como: captura híbrida, PCR, hibridização *in situ*, entre outros. Porém, o método mais utilizado continua sendo o Papanicolaou. O Ministério da Saúde vem realizando várias campanhas visando a conscientização da população feminina para a importância da realização de exames preventivos para o câncer do colo do útero, já que o número de óbitos cresce a cada ano.

Sumário

1.0 - Introdução.....	06
2.0 – O Papiloma Vírus Humano (HPV)	10
2.1 – Histórico	10
2.2 - Características morfológicas	11
2.3 - Classificação do vírus HPV	13
2.4 - Oncoproteínas e genes supressores de tumor	15
3.0 - Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC)	17
4.0 – Doenças relacionadas ao HPV	19
4.1 – Câncer de pênis	19
4.2 - Câncer de pele	19
4.3 – HPV x Condiloma Acuminado	20
4.4 – Carcinoma do Esôfago	21
4.5 – HPV x HIV	22
5.0 - Diagnóstico da infecção pelo HPV	23
5.1 - Papanicolaou	23
5.2 - Colposcopia e Peniscopia	24
5.3 - Técnica de imunohistoquímica	24
5.4 - Hibridização “in situ”	25
5.5 - Captura híbrida	26
5.6 - Reação de Polimerização em Cadeia – PCR	27
5.7 - Novos serviços internacionais	27
6.0 - Tratamento	29
6.1 - HPV: esperança nas vacinas	33
7.0 - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero	36
8.0 - Referências Bibliográficas	41

1.0 – Introdução

Câncer é uma palavra proveniente do grego *karkinos* que significa “caranguejo”. Tem este significado devido a uma descrição de Galeno sobre os tumores de mama. Ele dizia que a distribuição das veias que partiam da região afetada lembravam a disposição das patas deste tipo de crustáceo (Soares 1993).

O câncer, na realidade, é um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. Ao se dividirem rapidamente, as células tendem a se tornar muito agressivas e incontroláveis determinando assim, a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Por outro lado, um tumor benigno caracteriza-se pela multiplicação vagarosa de células que se assemelham ao seu tecido original raramente constituindo risco de vida (INCA 2001).

Existem diferentes tipos de câncer correspondentes aos diversos tipos de células do corpo. O **carcinoma** é o câncer que tem início em tecidos epiteliais como pele e mucosas. Já o **sarcoma** é o nome dado ao câncer que tem início nos tecidos conjuntivos como osso, músculo e cartilagem. Outras características que diferenciam os diversos tipos de câncer entre si são a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de invadir tecidos e órgãos vizinhos ou distantes (**metástases**) (INCA 2001). A metástase é a disseminação de um câncer para outro órgão diferente do inicial. Ocorre quando as células cancerígenas penetram em um vaso sanguíneo ou linfático e migram para outros órgãos, onde vão desenvolver novos tumores (Pires & Gouvêa 2001).

Uma célula normal pode sofrer alterações no DNA dos genes. É o que chamamos de mutação gênica. As células cujo material genético foi alterado passam a receber instruções erradas para as suas atividades. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados **protooncogenes** que são genes promotores do crescimento e diferenciação celulares, controlando a divisão celular de maneira

ordenada. Se um protooncogene sofre qualquer alteração estrutural (mutação, rearranjo, translocação) levando à formação de uma proteína anormal ou sofre alteração na regulação da sua expressão ele passa a ser um **oncogene**. O oncogene é um gene que, quando presente no hospedeiro, pode levar ao aparecimento do câncer (Pires & Gouvêa 2001).

O processo de carcinogênese em geral ocorre lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa prolifere e dê origem a um tumor visível. Esse processo é caracterizado por três estágios antes de chegar ao tumor: iniciação, promoção e progressão.

O primeiro estágio da carcinogênese é o de iniciação. Nele as células sofrem o efeito dos agentes cancerígenos (radiação, substâncias mutagênicas, etc.) provocando modificações em alguns de seus genes, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. No segundo estágio, o de promoção, as células geneticamente alteradas sofrem efeito dos oncopromotores (agentes cancerígenos). Assim, a célula iniciada é transformada em célula maligna de uma forma lenta e gradual. É importante lembrar que, neste estágio, se as células não tiverem mais o contato com os oncopromotores muitas vezes o processo carcinogênico é interrompido. O terceiro e último estágio, o de progressão, é caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesse estágio o câncer já está instalado (INCA 2001).

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo. Um fato bastante relevante para o controle do câncer é que 80% dos casos estão relacionados a causas ambientais, portanto passíveis de prevenção (Doll & Peto 1981, Ames *et.al.* 1995, Doll 1996).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2001), a cada ano o câncer atinge pelo menos 10 milhões de pessoas matando cerca de 5 milhões, sendo atualmente a segunda causa de morte na maioria dos países ficando atrás somente das doenças cardiovasculares.

No Brasil, estima-se que o câncer do colo do útero seja o terceiro mais comum na população feminina, sendo superado apenas pelo câncer de pele não melanoma e

pelo de mama. Este tipo de câncer representa 10% de todos os tumores malignos em mulheres. É uma doença que pode ser prevenida, estando diretamente vinculada ao grau de subdesenvolvimento do país (INCA 2001).

O câncer do colo do útero é um problema mundial, sendo poucos os países que se encontram em situação de controle desta doença. Os dados mais alarmantes são provenientes de países em fase de desenvolvimento, onde encontramos 80% dos óbitos por se tratar de uma doença que acomete especialmente mulheres com baixo nível educacional e com pouco acesso a serviços de saúde. Segundo Muniz (1995) e Muto (1998), a região norte do País tem a maior taxa de incidência do vírus HPV do mundo. Nas regiões sul e sudeste, a incidência cai à metade. Isto deve-se, principalmente, às condições socioculturais das mulheres destas regiões.

O câncer do colo do útero é causado, em 95% dos casos, pelo vírus do papiloma humano – HPV. Mas é certo que o vírus não age sozinho, havendo outros fatores associados tais como os fatores sociais, ambientais e os hábitos de vida sendo os principais, as baixas condições sócio-econômicas, atividade sexual antes do 18 anos de idade, pluralidade de parceiros sexuais, tabagismo, hábitos de higiene precários e o uso prolongado de contraceptivos orais. O HPV pertence à família *Papovaviridae* e é sexualmente transmissível. Todas as mulheres que já iniciaram a atividade sexual são potencialmente suscetíveis ao desenvolvimento da doença. Existem mais de 100 tipos de vírus identificados, os quais são divididos em 3 grupos em função do tipo de lesão: baixo risco, risco intermediário e alto risco (Burnett 1978, Viana *et al.* 1998, INCA 2001). É uma doença assintomática, isto é, no seu início não traz nenhum tipo de sintoma perceptível pela mulher. Porém, quando não é feita a prevenção adequada e o câncer do colo do útero não é diagnosticado em sua fase inicial, ele progredirá ocasionando diversos sintomas. Os principais sintomas do câncer do colo do útero já localmente invasivo são o sangramento no início ou no fim da relação sexual e a ocorrência de dor durante a relação (INCA 2001).

Em 1970, médicos descobriram que na maioria das vezes, o HPV é responsável pelo câncer do colo do útero. Em 1976, no Canadá, observou-se alterações celulares específicas causadas pelo HPV e essas células eram tidas como

displásicas ou pré-cancerosas. Na década de 80, descobriu-se o DNA do HPV e verificou-se que ele estava presente em 90-95% dos casos de câncer (Botacine 2001).

Para as mulheres, uma das principais formas de prevenção contra o HPV é o exame denominado Papanicolaou, um exame simples que tem reduzido em 70% as mortes por câncer do colo do útero. Porém, existem outros métodos para o diagnóstico que podem ser a técnica de captura híbrida e a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), entre outros. Com o intuito de motivarem as mulheres a fazerem o exame preventivo do câncer do colo do útero, foi criado um programa que pudesse ser aplicável em todo o Brasil – o Programa Viva Mulher. Na detecção precoce do câncer o referido programa tem como principal objetivo a organização de uma prestação de serviços suficientemente ágil para atender uma demanda de mulheres informadas e motivadas a se submeterem aos exames e tratamento indicados. Lançado em 1996, o programa de controle do câncer do colo do útero alcançou em 1999 sua fase de consolidação. A Segunda fase do programa foi lançada no dia 18 de março de 2002 e tem como slogan “Declare seu amor por você mesma”. O objetivo da campanha é atender 2,5 milhões de mulheres entre 35-49 anos que nunca fizeram o exame preventivo (Papanicolaou) ou estão há 3 anos sem fazê-lo (Kligerman 2001).

O presente trabalho tem por objetivo principal alertar a população, principalmente a feminina, para a gravidade do vírus HPV e a importância do exame para sua prevenção, uma vez que o número de óbitos aumenta assustadoramente a cada ano.

2.0 – O papiloma vírus humano (HPV)

2.1 – Histórico

O HPV constitui um grupo heterogêneo de vírus pertencente à família Papovaviridae, com reconhecido potencial de indução tumoral infectando os epitélios escamosos, queratinizados ou não (Baker *et al* 1987, Shirasawa *et al* 1988, Zur Hausen 1991, Dôres 1994). É conhecido e descrito há milênios por gregos e romanos como sendo verrugas genitais. Em 1879 chegou-se a relacionar o HPV com a sífilis ou a gonorréia (Meisels *et al* 1981, Pires & Gouvêa 2001).

Segundo Oriel (1971) e Pires & Gouvêa (2001), no século XIX acreditava-se que as lesões provocadas pelo HPV eram causadas por irritação do epitélio por descargas genitais, sujeira e outros agentes, e esta idéia foi aceita até o início do século XX. Nesta mesma época chegaram a relacionar as verrugas genitais com as não-genitais.

Em 1954, através de estudos epidemiológicos, verificou-se que as verrugas genitais eram sexualmente transmissíveis. Isto foi possível com base em observações feitas em mulheres que desenvolveram as verrugas após manterem relações sexuais com seus maridos; os homens levaram para casa as verrugas adquiridas sexualmente no estrangeiro durante a guerra da Coréia e Japão (Pires & Gouvêa 2001, Uronews 2001).

Atualmente sabe-se que o HPV é um vírus com mais de 100 subtipos identificados dos quais 40 estão relacionados com lesões na áreas genitais mas apenas 20 são considerados de alto risco, isto é, apresentam maior predisposição na carcinogênese (Pires & Gouvêa 2001). As principais regiões anatômicas onde se encontram os HPVs são o colo do útero, vulva, vagina e pênis, além das mucosas oral e laríngea.

2.2 – Características morfológicas

Os papilomavírus são vírus que possuem um genoma de DNA de cadeia dupla combinado com histonas, contido num capsídeo icosaédrico responsável por sua antigenicidade. Tal capsídeo é formado por 72 subunidade (capsômeros) que contêm poucas proteínas e nenhum lipídeo, sendo caracterizado por um diâmetro de 50 a 55 nm.

O genoma do vírus contém três segmentos principais, sendo cada um constituído por uma série de “regiões” ou ORFs (*opening reading frames*) que codificam as proteínas virais. As três regiões são as seguintes: longo controle, precoce e tardia. (figura 1).

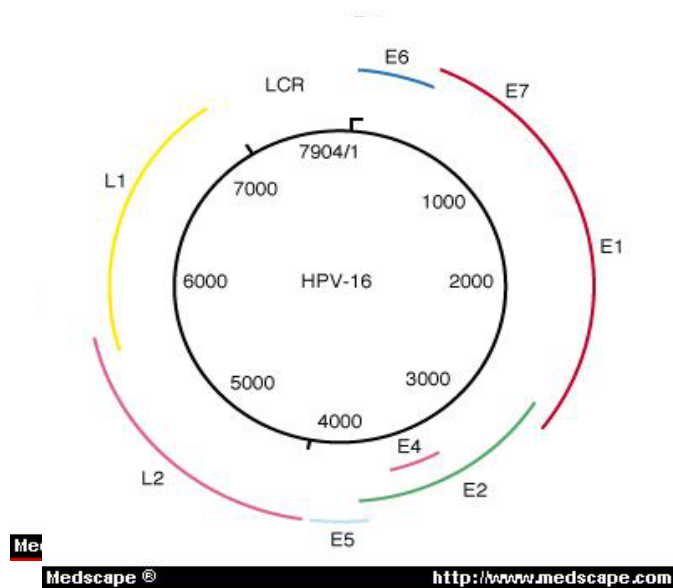


Figura 1 – Sistema gráfico da organização genômica do vírus HPV

A região precoce (E – *early*) que representa 45% do genoma, é constituído por oito ORFs e codifica proteínas relacionadas com a replicação e controle do genoma e em alguns subtipos, sintetiza aminoácidos com propriedades transformantes. A região tardia (L – *late*) que representa 40% do genoma é responsável por codificar as

proteínas estruturais do capsídeo do vírus. Por sua vez, a região de longo controle (LCR) ou “upstream regulatory region” (URR) que representa 15% do genoma viral é uma região não codificante situada entre as outras duas. Esta região está envolvida no controle da expressão dos genes virais (Pires & Gouvêa 2001, Vinhaes 2000).

A região tardia contém duas longas ORFs, denominadas L1 e L2, as quais sintetizam as proteínas estruturais do capsídeo viral. A L1 codifica as proteínas do capsídeo maior e a L2, do menor (Vinhaes 2000). A região precoce contém seis diferentes ORFs que são designadas como E1, E2, E4, E5, E6 e E7.

E1 e E2 codificam as proteínas que são as chaves reguladoras dos HPV. Essas proteínas controlam a síntese daquelas produzidas por E6/E7. Dessa forma, a inativação de E1/E2 implica o aumento da produção de E6/E7 que, em alguns subtipos, têm a capacidade de produzir transformação celular (Vinhaes 2000).

Os estados físicos do DNA do vírus são diferentes nas lesões benignas e malignas. Nas lesões benignas, ele está presente na forma episomal, isto é, não integrado ao genoma da célula hospedeira, e em múltiplas cópias; já nas lesões malignas ele integra-se ao genoma da célula hospedeira formando uma ligação estável e perdendo a capacidade de se replicar de maneira autônoma (Pires & Gouvêa 2001).

A replicação dos HPVs ocorre nas camadas basais do epitélio, e, provavelmente, esses vírus têm acesso a essas células permissivas de nível inferior através de lesão. À medida que os vírus amadurecem e as partículas virais se agrupam, eles migram para as células hóspedes em direção à superfície. Com a migração da célula para a superfície, cessa a multiplicação mas não a do HPV, sendo produzidas milhares de cópias por células. Consequentemente, vírus completos são encontrados apenas nas camadas epiteliais superiores. Essa característica de replicação e manifestação do epitélio basal para o epitélio superficial têm implicações importantes para a detecção e o tratamento das infecções por HPV (Silverberg 1997, Uronews 2001).

2.3 – Classificação do vírus HPV

Os diferentes tipos do vírus HPV são classificados com base na sequência de nucleotídeos do DNA viral. Estudos epidemiológicos mostram uma distinção entre tipos associados a lesões benignas, chamados de baixo risco, e os tipos de alto risco, associados predominantemente a lesões malignas. Os tipos 6 e 11 são geralmente encontrados nas verrugas benignas (condiloma acuminado), que, embora representem proliferação anormal do epitélio, raramente mostram evidências de transformação maligna. Entre os tipos de alto risco, que são frequentemente encontrados em displasias de alto grau e cânceres invasivos estão o 16 e o 18, mas este grupo inclui também os tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 57, 58, 59 e 68 (Carvalho 2001, Villa 2002) (tabela 1).

Tabela 1 - Classificação do HPV em função da associação com lesões graves

Classificação do HPV	Tipos de HPV	Associação com lesões cervicais
Baixo risco	6, 11, 42, 43 e 44	20,2% em lesões de baixo grau, praticamente inexistentes em carcinomas invasores
Risco intermediário	31, 33, 35, 51, 52 e 58	23,8% em lesões de alto grau, mas em apenas 10,5% dos carcinomas invasores
Alto risco	16	47,1% em lesões de alto grau ou carcinoma invasor
	18, 45 e 56	6,5% em lesões de alto grau e 26,8% em carcinoma invasor

Fonte: Coordenação Nacional de DST/AIDS, 1999.

Para ser identificado um novo tipo de HPV, o genoma do vírus deve ser diferente de todos os outros genomas de HPV em pelo menos 50% do material genético (Guimarães 2002).

HPV 16, 18 e 31 são freqüentemente encontrados em neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) e cânceres invasivos. Destes, o HPV tipo 18 parece ser o que mais se relaciona as lesões do alto grau e está associado a uma maior rapidez de transição ao carcinoma.

Um outro método de classificação divide os HPVs em grupos cutâneos e mucosos. O primeiro infecta a pele e o segundo infecta as mucosas urogenitais e bucorrespiratórias (Pires & Gouvêa 2001) (tabela 2).

Tabela 2 - Classificação do HPV de acordo com o local e o tipo de lesão

Tipos de HPV	Local de patologia	Tipo de lesão
1, 4	palma da mão e planta do pé	verrugas palmares e plantares
2	extremidades superiores e inferiores	verrugas comuns
3, 10	mãos e rosto	verrugas planas
7	mão	verrugas de Butcher
5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-29, 36-38	testa, braços e tronco	verrugas e câncer de pele em pacientes com comprometimento imunológico e epidermodisplasia verruciforme
6, 11	urogenital, anal e ororrespiratório	condilomas acuminados
16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 41-45, 51-59, 61, 62, 64, 68	urogenital, anal e ororrespiratório	displasia e câncer invasivo
13, 32	cavidade bucal	hiperplasia
30,40	laringe	câncer de laringe

Fonte: URONEWS, 2001

Os vírus de alto potencial oncogênico são encontrados em três formas:

- Clínica: é a forma clinicamente evidenciável, ou seja, por observação a olho nu.
- Subclínica: é a forma evidenciável apenas através do colposcópio (ou de uma lente de aumento), após aplicação prolongada de ácido acético a 5%.
- Latente: é a forma evidenciável apenas através de técnicas de hibridação do DNA em indivíduos com tecido clínico e histologicamente normais.

2.4 – Oncoproteínas e genes supressores de tumor

HPVs de alto risco 16 e 18, são detectados em cerca de 85% dos casos de carcinoma do colo do útero e em lesões intraepiteliais de alto grau. A oncogênese deste vírus relaciona-se às proteínas transformadoras E6 e E7, presentes em HPVs de alto risco, através da sua interação com genes supressores de tumor, p53 e pRb (proteína do retinoblastoma), respectivamente (Abrahão 2001). Os genes supressores de tumor possuem a função de regular o crescimento celular e, quando sofrem qualquer tipo de mutação levam ao aparecimento de tumores.

O p53 é um dos genes responsáveis pela integridade do genoma. É ativado pelo surgimento de DNA alterado, através de mecanismos ainda não totalmente esclarecidos. Sua ativação produz uma proteína que estimula a síntese de outras proteínas, que vão atuar inibindo a replicação celular através da ligação com o antígeno de proliferação nuclear e estimulando as enzimas de reparo do DNA. Caso o reparo do DNA seja completo, o p53 é inativado e a célula retorna ao estado normal. Caso não haja reparo satisfatório, a célula permanece impedida de replicar e é induzida à apoptose. A **apoptose** é um tipo de morte celular, desencadeada, entre outros estímulos, por mutações potencialmente lesivas (Pinheiro & Villa 2001).

A ligação da proteína codificada por E7 à pRb, remove o controle negativo da replicação celular, levando a uma contínua proliferação das células infectadas. Já a proteína E6 leva à degradação de p53, inativando sua ação no controle negativo do ciclo celular e na reparação do DNA. Esta parece ser a principal causa da instabilidade cromossômica de células infectadas por HPV de alto risco, resultando em mutações. A presença de E6 e E7 também aumenta a integração de DNA estranhos ao genoma da célula hospedeira facilitando assim a carcinogênese (Russomano 2001).

3.0 – Neoplasia intraepitelial cervical (NIC)

As lesões precursoras da neoplasia cervical, também chamadas de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), apresentam graus distintos e progressivos de severidade (grau I a III). As lesões NIC I são as mais leves e variáveis e geralmente regredem para o estado normal, enquanto que as lesões NIC II e NIC III, moderada e severa, respectivamente, sendo a ultima já considerada carcinoma *in situ*, progridem mais comumente para o carcinoma invasor (Vinhaes 2000).

O primeiro estágio no desenvolvimento do câncer do colo do útero é conhecido como displasia, que ocorre quando as células escamosas tornam-se anormais e começam a se multiplicar. Uma displasia pode evoluir para câncer.

A displasia cervical é classificada em leve, moderada ou severa dependendo do grau de anormalidade celular. Na displasia leve (NIC I) as células anormais ocupam somente a terceira camada profunda do epitélio. Esta condição pode progredir se não for tratada, mas muitas vezes é auto-limitante, retornando à condição de normalidade espontaneamente. Em contraste, a displasia severa (NIC III) envolve quase a camada total do epitélio e, se não for tratado, progredirá para o câncer *in situ* e, em seguida, para o câncer invasor. No estágio do carcinoma *in situ*, as células são malignas, mas ainda confinadas ao local original (Lima & Falk 2001).

Existem estudos documentando que uma NIC de grau leve tem regressão aproximada de 57% e tem progressão para câncer invasivo em 1%. A de grau moderado, regride em 43% e progride em 5%. Já a de grau severo, considerado carcinoma *in situ* (não invasivo) pode regredir em até 32% e tem taxas de progressão superior a 12% (Passos 2002).

Em todos os estágios de NIC há possibilidade de tratamento eficaz e até simples, evitando evoluir para uma doença invasiva.

Existem diversos termos utilizados nas classificações citológicas e histológicas das lesões do colo uterino (tabela 3).

Tabela 3 - Equivalência de nomenclaturas citológicas e histológicas das lesões pré invasivas do câncer do colo do útero

Classificação citológica de Papanicolaou	Classificação internacional de doenças (OMS - 1952-1973)	Classificação de Richart (1968)	Classificação citológica pelo Sistema de Bethesda (1989)	Proposta de classificação histológica análoga ao Sistema Bethesda (Richart, 1990)
Classe I			Normal	
Classe II	displasia leve	NIC I	Alterações benignas LSIL	NIC de baixo grau
Classe III	displasia moderada	NIC II		
	displasia acentuada	NIC III	HSIL	NIC de alto grau
Classe IV	carcinoma in situ			
Classe V	câncer	câncer	câncer	câncer

Fonte: Russomano, 2001.

Obs.: NIC – neoplasia intraepitelial cervical

LSIL – lesão intraepitelial de baixo grau (*low grade squamous intraepithelial lesion*)

HSIL – lesão intraepitelial de alto grau (*high grade squamous intraepithelial lesion*).

4.0 – Doenças relacionadas ao HPV

4.1– Câncer de pênis

O câncer de pênis é, na realidade, uma doença relativamente rara, que acomete homens mais velhos. O seu risco, segundo estudos já realizados, é algo em torno de 1 para cada 600 ou 1300 homens, mas esta taxa é variável, de acordo com a região ou o país. Segundo Carvalho *et al.* (2000), em países desenvolvidos os tumores em homens corresponde a cerca de 0,4%. Já em países em desenvolvimento essa incidência chega a 12%. No Brasil, a doença representa cerca de 2% do total de neoplasias do homem sendo cerca de cinco vezes mais comum nas regiões Norte e Nordeste, em relação às regiões Sul e Sudeste do país. Nestas regiões de maior prevalência, os tumores de pênis chegam a superar, em número, as neoplasias de próstata e bexiga (Cerri 2002).

As lesões causadas pelo HPV, no homem, pode afetar a genitália externa, o trato urinário superior e a região perianal. Porém, concentra-se mais frequentemente no pênis e pode apresentar-se clinicamente como uma verruga.

O tratamento do câncer de pênis é decidido pelo médico em função do seu estágio. Pode-se optar por tratar com medicamento aplicados no local (para estágios muito iniciais), radioterapia e cirurgia. O recurso da quimioterapia é menos frequente e depende da presença de metástases.

4.2 – Câncer de pele

Os vírus relacionados com o câncer do colo do útero podem anular os mecanismos de reparação induzidos pelos raios ultravioletas (UV) e atuar como fatores de risco para o câncer cutâneo.

O Dr. Alan Storey e os seus colaboradores do Laboratório de Tumor de Pele do Fundo Imperial de Pesquisa de Câncer, em Londres (Reino Unido), demonstraram a forma como o HPV atua impedindo o mecanismo de apoptose (morte celular programada). Segundo a equipe, o HPV produz uma proteína que causa a inativação da proteína Bak (proteína responsável pela ativação do mecanismo de apoptose nas células da pele), pelo que estas células permanecem vivas permitindo a manutenção da infecção viral e eventualmente, o desenvolvimento de tumores (Pires & Gouvêa 2001, Digene, 2001).

Em pacientes transplantados de órgãos cujo sistema imunológico está comprometido e estão sob alto risco de desenvolver um tipo de câncer chamado carcinoma de células escamosas (SCC), o HPV está presente em mais de 80% dos casos.

Com relação ao tratamento, o Dr. Story manifesta a necessidade de definir o papel de alguns tipos de HPV como causa do câncer de pele. No entanto, foi identificado parte do complexo mecanismo de funcionamento deste vírus, o que possibilitará desenvolver novos tratamentos que possam eliminar o vírus das células da pele ou reduzir a sua sobrevivência (Digene 2001).

4.3 – HPV x Condiloma Acuminado

O HPV é responsável por aproximadamente 6% das doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). Cerca de 10% das pessoas contaminadas vão apresentar uma lesão macroscópica, semelhante a uma verruga, na região genital do homem ou da mulher. Os outros 90% das pessoas infectadas não vão apresentar qualquer tipo de sintoma diretamente relacionado com o vírus.

É também conhecido como crista de galo ou verruga genital. Os locais mais comuns de aparecimento destas lesões no homem são a glande, o prepúcio e o meato

uretral, enquanto que na mulher, são o períneo, a vagina, a vulva e o colo do útero. Em ambos os sexos pode ocorrer no ânus e no reto (Cerri 2002).

O HPV tanto pode ser transmitido pelo sexo como no nascimento da criança, caso a mãe não tenha tido um acompanhamento pré-natal. Neste caso a criança poderá apresentar doenças respiratórias.

O tratamento do condiloma é feito com uma cauterização no local ou com uma intervenção cirúrgica para a retirada das verrugas. Já com relação à prevenção o melhor é utilizar a camisinha do início ao fim da relação e fazer freqüentemente exames preventivos (Cerri 2002).

É importante salientar que as verrugas podem progredir, no homem, para câncer de pênis e na mulher, caso as verrugas estejam no colo do útero, para o câncer cervical.

4.4 – Carcinoma do esôfago

A princípio, o que mais se discute hoje em dia, em relação ao papiloma escamoso do esôfago, vem a ser a sua possível relação com o desenvolvimento de lesões escamosas, tanto benignas quanto malignas. A descoberta do envolvimento do HPV em lesões do esôfago é muito recente.

A infecção pelo HPV, não só no esôfago pelo que se acredita seria responsável por uma série de alterações displásicas que resultariam na formação de neoplasias. Nos carcinomas do esôfago em que são encontrados células infectadas pelo HPV adjacente ao tumor, estas, em geral, aparecem como lesões planas que apresentam uma série de alterações celulares microscópicas (Brandão 2001).

O papiloma de células escamosas do esôfago, na maioria das vezes, é um achado incidental. O motivo de tal, deve-se ao fato da evolução clínica ser quase sempre silenciosa. Raramente essas lesões são sintomáticas.

À visão endoscópica, os papilomas apresentam-se como lesões verrucosas pequenas de coloração esbranquiçada, levemente rosada, com uma textura macia ou de verruga, e que se movem facilmente ao toque do esdoscopista, porém quase sempre oferecem uma boa resistência à pinça de biópsia.

O desenvolvimento de lesões malignas é um fenômeno multifatorial, que além de contar com a presença do papilomavírus, tem-se relacionado ainda com uma interação complexa de carcinógenos (álcool, fumo, nitrosaminas e aflatoxinas) todos estes agindo em conjunto (Brandão 2001).

4.5 – HPV x HIV

A infecção pelo HPV tem especial relevância em portadores do HIV. A prevalência de NIC em indivíduos com HIV soropositivo é de aproximadamente cinco vezes maior que entre mulheres soronegativas.

O HIV causa alteração da imunidade celular, representando um importante fator de risco para a infecção pelo HPV e para o desenvolvimento de lesões da região anogenital, além de modificar a história natural da infecção por HPV preexistente (Carvalho *et al.* 2000).

Segundo Pires & Gouvêa (2001), riscos de indivíduos com HIV desenvolver câncer do colo do útero encontra relação direta com o grau de imunodeficiência causada pelo HIV no momento da infecção pelo HPV. Já está comprovado que as lesões intraepiteliais não estão diretamente associadas ao HIV por si só, mas ao grau de imunossupressão que ele desencadeia.

5.0 – Diagnóstico da infecção pelo HPV

A infecção do HPV se desenvolve de modo silencioso. Por ser uma doença assintomática a maioria das pessoas infectadas não procuram tratamento e continuam espalhando o vírus por meio dos contatos sexuais.

Os vírus podem se manifestar de três formas: clínica, subclínica e latente mas somente os tipos mais suaves de HPV podem desenvolver sintomas. A única forma visível deste vírus são as verrugas que aparecem nas regiões genitais dos homens e mulheres (Oliveira 1994).

A presença do vírus HPV pode ser detectada através de vários métodos, sendo cada um dependente do estágio biológico em que se encontra a infecção (Tabela 4).

5.1– Papanicolaou

O exame de Papanicolaou, também chamado de Prevenção do Câncer Ginecológico, foi idealizado há muitos anos pelo cientista Geoge N. Papanicolaou. É um exame simples que tem reduzido em 70% as mortes por câncer do colo do útero. Ele é realizado através da retirada das células que descamam do colo uterino que ficam retidas no fundo da vagina. Após a colheita com uma espátula, este esfregaço é preparado e corado em lâmina de vidro, para ser em seguida examinado ao microscópio por um citopatologista que revelará se há algum indício de células cancerosas (Neto 2002).

Como é um meio de diagnóstico indireto e interpretativo, pode apresentar resultados falso-positivos e falso-negativos. É capaz de diagnosticar uma parcela das formas clínica e subclínica mas não a forma latente da infecção pelo HPV (Russomano 2001). Logo, é um método que possui as vantagens de redução de 43% da incidência do câncer do colo do útero, redução de 46% da mortalidade, baixo custo, tolerável pelas pacientes e fácil aplicação a grandes populações. Por outro lado,

o método apresenta baixa sensibilidade, grande quantidade de casos insatisfatórios e limitados por razões técnicas e depende de treinamento de coleta, fixação preparo de esfregaços (DNA-Citoliq 2002).

5.2 – Colposcopia e Peniscopia

Outro método para diagnóstico é a colposcopia, um exame que evidencia lesões no colo do útero e na vagina através do colposcópio que é um instrumento ótico capaz de ampliar a visão do examinador em até 20 vezes. Para identificar as regiões anormais na mulher são empregadas soluções reagentes como o ácido acético em concentrações de 2 a 5% e o lugol. Identificadas as áreas anormais pode-se direcionar biópsias para diagnóstico histológico (Russomano 2001).

O exame de colposcopia é recomendado para mulheres que obtiveram um resultado anormal no Papanicolaou.

No homem, o diagnóstico da forma subclínica da infecção pode ser feito pela peniscopia. Este exame é análogo à colposcopia e consiste no exame da genitália masculina e região perianal. Este método é de alta sensibilidade, mas de baixa especificidade, já que boa parte das lesões evidenciadas não apresenta HPV.

5.3 – Técnica de imunohistoquímica

O exame imunohistoquímico detecta o revestimento protéico das partículas virais do HPV. Apresenta alta especificidade, porém detecta somente os vírus na forma episomal, isto é, não integrado ao genoma do hospedeiro, predominante nas lesões de baixo grau. A sensibilidade é menor quando há integração do genoma viral ao da célula hospedeira, como nos casos de lesões intraepiteliais de alto grau, carcinomas e adenocarcinomas (Schwarzschild 2002).

O método ideal de detecção do HPV deve se basear na presença de DNA de HPV, já que o vírus não precisa estar intacto para induzir a doença. A detecção molecular inicial de DNA de HPV foi efetuada através do uso de técnicas de hibridização de ácido nucléico, como a hibridização Southern (ou blotting). Esse foi o método original da primeira escolha para a detecção de DNA de HPV, devido a seu elevado grau de especificidade e sensibilidade. Esse método permite uma diferenciação precisa dos diferentes tipos de HPV (Uronews 2001).

5.4 – Hibridização “in situ”

O método consiste na detecção de seqüências específicas de DNA de HPV em fragmentos de tecidos permitindo um alto grau de localização espacial, uma vez que a técnica garante que o HPV detectado não é um contaminante extracelular que se encontra na superfície epitelial. Nos preparados citológicos é utilizado uma seqüência complementar de ácidos nucléicos marcado com sondas virais. Sob condições apropriadas, ocorre a hibridização (através do estabelecimento de pontes de hidrogênio) das sondas com a seqüência-alvo do DNA viral que pode ser visualizada através de marcadores que são ligados às sondas (Helberg 1994).

As grandes vantagens da hibridização “in situ” são a possibilidade de se fazer correlação com os aspectos morfológicos e histológicos das lesões, sem necessidade de material fixado em meios especiais, permitindo a análise de biópsias ou peças cirúrgicas coletadas e fixadas em formol a 10%, material congelado, cultura de células ou preparados citológicos. Outra vantagem é que ela permite o diferencial entre os tipos de HPV de acordo com o seu potencial oncogênico. Entretanto, a sensibilidade do exame é sacrificada com essa técnica porque o DNA do espécime está presente apenas em pequenas quantidades em cada célula, ao invés de encontrar-se isolado e concentrado (Uronews 2001, Schwarzschild 2002).

5.5 – Captura híbrida

Captura híbrida é uma técnica que detecta uma sequência viral em meio a até dez células, podendo ser utilizada para identificar a presença de um vírus na lesão, ou caso a lesão já tenha sido extirpada, verificar se persistem vírus na mucosa (Pires & Gouvêa 2001). É um método mais recente que tem a vantagem de utilizar reagentes não radioativos, facilitando seu manuseio e diminuindo o seu custo. A captura híbrida detecta os 18 tipos mais comuns de HPV que infectam o trato genital, determinando com exatidão a presença ou não de DNA dos grupos de baixo, médio ou alto risco (Pires & Gouvêa 2001).

O sistema de captura híbrida é um teste que usa como sonda ou explorador sequências de RNA que são hibridizáveis com alvos DNA provenientes da separação das duas cadeias (desnaturação) do DNA viral. Os híbridos de RNA-DNA são capturados por anticorpos que revestem as paredes do recipiente, onde foi colocada a amostra. A seguir os híbridos imobilizados, reagem com anticorpos específicos para RNA-DNA conjugados a fosfatase alcalina. Cada enzima de fosfatase alcalina imobilizada reage com numerosas moléculas de substrato dioxetano quimioluminescente por minuto, produzindo fótons que são contados em um tubo fotomultiplicador. A intensidade de luz emitida é proporcional à quantidade de DNA alvo no espécime (Laboratório Digene 2000).

As maiores vantagens do método de captura híbrida são o maior valor prognóstico que o papanicolaou, permitindo um tratamento imediato, aumento nos intervalos de acompanhamento, diminuição do custo total do acompanhamento para o sistema de saúde, utilização desde a triagem até o acompanhamento devido à sua eficácia e substituição dos métodos complexos de amplificação além de ser mais fácil e seguro de realizar (Pires & Gouvêa 2001).

5.6 – Reação de Polimerização em Cadeia – PCR

Os métodos baseados na reação de polimerização em cadeia são os mais comumente empregados. Com essa técnica, segmentos de DNA podem ser amplificados até um milhão de vezes em questão de horas, transformando minúsculas quantidades de DNA de HPV em quantidades que podem ser facilmente detectáveis. Por ser um método muito sensível, é preciso controlar muito bem as condições de ensaio para eliminar os resultados falso-positivos devido à contaminação (Villa 2002).

A polimerização em cadeia tem o benefício de uma sensibilidade sem paralelo na detecção do HPV com quase a mesma especificidade. As técnicas de PCR foram desenhadas para detectar um único tipo específico de HPV ou até 25 tipos diferentes em uma reação, o que pode acelerar em muito as buscas de HPV (Uronews 2001).

5.7 – Novos serviços internacionais

Recentemente nos Estados Unidos, o Serviço de Controle de Alimentos e Drogas (*Food and Drug Administration - FDA*) aprovou três novos sistemas automatizados que prometem resultados mais acurados, ou seja, melhores proporções de detecção de alterações anormais nas células cervicais. Os três sistemas alternativos são: o Papnet, Autopap e ThinPrep.

O *Papnet* é utilizado para rever o exame original. Um sistema computadorizado seleciona mais de 100 imagens ampliadas de células anormais ou agrupamentos de células encontradas nas células da amostra que podem ser revistas em vídeo de alta resolução. O sistema tem sido útil na detecção do câncer quando existem poucas células malignas, presentes na amostra e na identificação do câncer de células pequenas.

O sistema *Autopap* também utiliza um processo computadorizado. Ele seleciona amostras anormais, mas feito diretamente na amostra original do esfregaço

cervical e realizado com microscópio comum. O sistema Autopap foi avaliado como sendo capaz de detectar até 5 vezes mais casos de câncer que não foram detectados no exame inicial da amostra.

O processo *ThinPrep* utiliza a amostra original de esfregaço cervical, que será lavado numa solução especial para diluir o muco e eliminar elementos outros que possam confundir os achados. O resultado é uma amostra limpa e clara, que pode revelar de maneira mais acurada as células anormais.

Tabela – 4 Técnica de detecção de HPV

Técnica	Requerimentos de tecido	Grau de dificuldade	Sensibilidade	Especificidade de tipo de HPV
exame clínico	nenhum	muito simples	muito pouca	nenhuma
exame histológico	fresco ou embebido em parafina	baixo	pouca	nenhuma
imuno histoquímica	fresco ou embebido em parafina	baixo	pouca	pouca
hibridização Southern	Somente fresco	muito alto	alta	muito alta
hibridização in situ	fresco ou embebido em parafina	moderado	moderada	moderada
PCR	fresco ou embebido em parafina	moderado	muito alta	muito alta

Fonte: Uronews, 2001

6.0 – Tratamento

O objetivo principal do tratamento da infecção pelo HPV é a remoção das verrugas sintomáticas. Verrugas genitais freqüentemente são assintomáticas. Nenhuma evidência indica que os tratamentos atualmente disponíveis erradicam ou afetam a história da infecção natural do HPV e que o tratamento do condiloma prevenirá o desenvolvimento de câncer cervical. Nenhum dos tratamentos disponíveis é superior aos outros e nenhum será o ideal para todos os pacientes, isto é, cada caso deverá ser avaliado para a escolha da conduta mais adequada (Guimarães 2002).

Segundo Russomano (2001) os métodos de tratamento são variados e incluem o uso de agentes citotóxicos (que vão causar destruição do tecido lesado), métodos cirúrgicos e uso de terapias imunomoduladoras.

Agentes citotóxicos

Podofilina

A podofilina é o medicamento mais antigo usado no tratamento de condilomas. É um extrato alcoólico de uma resina vegetal derivada das espécies *Podophyllum peltatum* (americana) ou *Podophyllum emodi* (indiana). É uma mistura complexa de vários componentes que são anti-mitóticos, sendo um deles mais ativo, a podofilotoxina. Esta substância inibe a mitose celular e produz vasoespasma da região. Causa irritação local e, se absorvida em quantidades significativas, pode ser tóxica para o coração, rins e sistema nervoso. Por este motivo, não deve ser usada em locais que possibilitem grande absorção como colo e vagina, devendo ser aplicada pelo médico e o local de aplicação deve ser lavado em 4 a 6 horas após a aplicação. Frequentemente necessita de várias aplicações e pode ser teratogênica, estando seu uso contra-indicado durante a gestação. Até o momento não parece ser tão efetiva que mereça ser recomendada como primeiro tratamento.

Ácidos bi- e tricloroacéticos

São ácidos utilizados em soluções de 45 a 95% em álcool a 70%, com efeito cáustico. Causam necrose tissular onde são aplicados. Não têm efeitos sistêmicos e podem ser usados em vagina e colo, bem como durante a gravidez. O grau de necrose tecidual é dependente do tempo de exposição às substâncias e, como a podofilina, requerem freqüentemente mais de uma aplicação. Pela facilidade de uso e razoável segurança têm sido preferidos no lugar da podofilina, apesar de não parecerem mais efetivos do que outras drogas.

Terapias imunomoduladoras

Interferon

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, isto é, dependem das células do seu hospedeiro para fornecer as funções de multiplicação viral. Sendo assim, fica muito difícil inibir a multiplicação viral sem afetar a célula do hospedeiro. Um modo pelo qual o hospedeiro infectado combate as infecções virais é através dos **interferons**. Os interferons (IFNs) são uma classe de proteínas antivirais similares, produzidas por certas células animais após a estimulação viral. Uma das principais funções dos interferons é interferir na multiplicação viral.

Os interferons são específicos para as células do hospedeiro, mas não para os vírus. Os que são produzidos pelas células da espécie humana protegem somente as células humanas, tendo pouca atividade antiviral para células de outras espécies. Contudo, os interferons de uma espécie são ativos contra uma série de vírus diferentes.

Os diferentes tipos de células presentes em uma espécie produzem diferentes interferons. Os interferons humanos são de três tipos principais: interferon alfa (alfa-

IFN), interferon beta (beta-IFN) e interferon gama (gama-IFN) sendo produzidos por fibroblastos no tecido conjuntivo, por linfócitos e por leucócitos.

A importância dos interferons em proteger o corpo contra os vírus, bem como seu potencial como agentes anticâncer, tornou sua produção em grandes quantidades uma alta prioridade em saúde. O interferon pode ser usado através de ge, creme, injetado dentro da lesão, ou uso parenteral, ou seja, através da injeção intramuscular, subcutânea ou intravenosa.

Cirurgia

Excisão local

É método apropriado para o tratamento de poucas lesões a nível ambulatorial, especialmente quando é desejável exame histopatológico do espécime. Sua indicação também está associada ao tamanho da lesão: lesões maiores podem apresentar pequena resposta às técnicas destrutivas. Exige anestesia local.

Eletrocauterização

Este método utiliza um eletrocautério para fulgurar lesões isoladas. Requer anestesia e, como o controle da profundidade do efeito é difícil, pode levar a necrose tecidual extensa e estenose em estruturas tubulares como canal anal e vagina.

Crioterapia

Neste método é feita destruição térmica pelo nitrogênio líquido, CO₂ sólido ou dispositivos metálicos resfriados por óxido nitroso ou CO₂ (criocautérios). É útil em poucas lesões ou lesões muito ceratinizadas e apresenta os mesmos problemas da eletrocauterização, apesar de raramente necessitar anestesia.

Laser de CO₂

Em mãos experientes, o *laser* de CO₂ é muito efetivo no tratamento de condilomas. Causa destruição local com controle de profundidade de lesão tecidual com rápida cicatrização e bom efeito estético. Todavia é de alto custo e requer anestesia para sua realização.

Cirurgia de Alta Frequência – CAF

Também conhecida como exérese eletrocirúrgica, exérese por alça diatérmica, LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*) ou LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*), consiste na utilização de um eletrobisturi de alta frequência com eletrodo metálico em diversos formatos, capazes de fazer uma excisão local sob controle colposcópico. Sua aplicação vem sendo advogada para exérese de qualquer lesão benigna ou NIC. Sua vantagem sobre o *laser* é o baixo custo e sobre as técnicas destrutivas a de fornecer fragmentos teciduais para exame histopatológico. Este procedimento requer anestesia e exige treinamento do operador.

Novas propostas

Uma droga com propriedades imunomoduladoras para uso tópico foi testada com resultados satisfatórios quanto ao desaparecimento das lesões vegetantes: o imiquimod. Está aprovado para uso nos EUA e Canadá, para tratamento de lesões clínicas, inclusive para auto-aplicação, sob a forma de creme. Ainda não foi aprovado para uso em gestantes e não está disponível comercialmente no Brasil.

6.1 - HPV: esperança nas vacinas

Há dois tipos de vacinas contra HPV que estão sendo testadas em humanos: as profiláticas e as terapêuticas. No primeiro caso, visa-se impedir a infecção por estes vírus, enquanto que as vacinas terapêuticas pretendem tratar o indivíduo já infectado ou até do portador de uma lesão causada por HPV. As vacinas profiláticas são compostas pelos antígenos tardios do vírus, ou seja, as proteínas que compõem o capsídeo viral, designadas por L1 e L2. Estas proteínas são obtidas em grande quantidade em sistemas empregados em companhia de Biotecnologia ou grandes indústrias farmacêuticas, gerando partículas cuja estrutura é muito semelhante aos vírions isolados de lesões naturais, mas não contém o DNA viral e, portanto, são designadas por VLP (viral-like particles). Em diversos ensaios clínicos estão sendo injetadas VLPs de HPV do principal tipo de alto risco - o tipo 16 -, mas alguns estudos estão utilizando vacinas contendo também antígenos dos tipos 6, 11 (ambos de baixo risco) e 18 (de alto risco oncogênico). No caso das vacinas terapêuticas, os antígenos vacinais são compostos pelas proteínas precoces dos vírus de alto risco, particularmente E6 e E7, por estarem diretamente envolvidas no descontrole da proliferação e transformação celulares (Russomano 2001, Villa 2001, Munoz 2002).

Nos estudos de vacinas profiláticas, a vacina está sendo administrada em mulheres jovens (entre 16 e 25 anos de idade), saudáveis, com resultado de Papanicolaou

normal e sem nenhuma evidência de apresentarem lesões anogenitais atribuíveis ao HPV, além de terem um número baixo de parceiros sexuais. Em suma, mulheres que apresentam um perfil de baixo risco de exposição ao HPV. Quanto às terapêuticas, as voluntárias pertencem a grupos de pacientes portadoras de câncer do colo do útero e os resultados ainda são incipientes (Villa 2001).

Ensaio clínico de vacinas profiláticas contra HPV-11 e 16 estão em andamento desde 1997, tendo iniciado com ensaios de fase I (toxicidade). De modo semelhante ao que ocorreu em relação a estudos realizados em animais, os resultados indicam que a administração da vacina por via subcutânea ou intramuscular é segura, não tendo causado nenhuma reação adversa grave, tendo sido as reações de pequena monta, como dor local e febre por curto espaço de tempo, também observadas no grupo controle que recebeu apenas placebo (salina ou hidróxido de alumínio). Seguiram-se ensaios clínicos de fase II, alguns ainda em andamento, que mostraram que as mulheres vacinadas exibiram uma boa resposta imune avaliada através do aumento da soro-positividade aos antígenos virais específicos para cada tipo. Além disso, anticorpos neutralizantes foram detectados em níveis que excedem aqueles observados em indivíduos naturalmente infectados por HPV, indicando que, nestes ensaios, a vacina é imunogênica (Villa 2001).

Quaisquer medidas que controlem as infecções por HPV deverão ter um impacto no controle das patologias a eles associadas. O primeiro impacto deveria refletir-se na diminuição das taxas de lesões precursoras, mas finalmente o objetivo é controlar a incidência do câncer do colo do útero. A administração de uma vacina de alta eficácia contra HPV 16 apenas, poderia significar uma redução de 60% na incidência desta neoplasia, elevando-se a mais de 85% com o emprego de vacinas com VLPs de outros tipos virais, além do 16, atualmente em teste. Portanto, vacinas efetivas e seguras contra HPV poderiam ser importantes instrumentos de prevenção de câncer do colo do útero em todo o Mundo, particularmente nos países em desenvolvimento. A expectativa é que em 10-20 anos possa ocorrer redução das taxas de incidência das lesões precursoras deste câncer e num futuro, ainda mais distante,

que se observe redução do câncer que é a segunda causa de morte de mulheres por neoplasias em todo o Mundo (Russomano 2001, Villa 2001).

7.0 – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero

Nas últimas décadas, tem sido observado um aumento e melhoria significativa, respectivamente, na quantidade e na qualidade dos anos de vida da população brasileira, resultante, entre outras coisas, de um intenso processo de urbanização e das ações de promoção e recuperação da saúde. Este processo, unido à mudança nos hábitos alimentares, comportamentos sociais e sexuais, e exposição a diversos riscos ambientais, também gerou o aumento da morbi-mortalidade por doenças crônico-degenerativas e um declínio diretamente proporcional por doenças infecciosas e parasitárias (Kligerman 2001). O câncer se constitui em um problema de saúde pública, cuja prevenção e controle deverão continuar a ser priorizados em todos os estados da União, mesmo naqueles onde, aparentemente, a população ainda apresenta um menor risco de adoecer dessa doença.

A necessidade de se considerar o câncer como um problema de saúde pública de dimensões nacionais levou à formulação e implementação progressiva de ações, planos e programas orientados ao Controle do Câncer, que incluem a melhoria e expansão da rede especializada de assistência médico-hospitalar e as atividades de detecção precoce; e as de Prevenção, que compreendem ações de promoção à saúde e de intervenção sobre os fatores de risco de câncer (Kligerman 2001).

Apesar do exame citopatológico - que é um método de rastreamento sensível, de baixo custo e fácil disponibilização para a rede básica de saúde e que permite detectar lesões precursoras e estágios iniciais da doença - estar disponível no país há várias décadas, as taxas de mortalidade feminina por câncer de colo do útero têm mostrado um pequeno aumento nos últimos 20 anos.

O número de exames citopatológicos realizados anualmente no país não está longe daquele necessário para atender a todas as mulheres, caso fossem respeitadas a periodicidade recomendada de 1 exame a cada três anos para as mulheres com exame negativo e na faixa etária de 25 a 59 anos. Sabe-se que a busca para solução deste problema depende fortemente da organização dos serviços de saúde, da quantidade e

da qualidade da assistência prestada, da priorização dos exames para mulheres sob maior risco para lesões precursoras mais graves ou câncer em estágio inicial e da forte adesão das mulheres ao rastreamento e ao tratamento (INCA 2001).

Para enfrentar este problema o Ministério da Saúde elaborou um projeto piloto que foi implantado e avaliado nas cidades de Belém, Curitiba, Recife e Rio de Janeiro, além do Distrito Federal e do Estado de Sergipe durante os anos de 1997 e 1998.

Em junho de 1998 foi instituído o Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero, introduzindo uma padronização nos procedimentos de coleta, na nomenclatura dos laudos citopatológicos e condutas a partir do diagnóstico citopatológico e histopatológico, além de um sistema de informações capaz de proporcionar uma avaliação qualitativa dos exames citopatológicos realizados (INCA 2001).

Em agosto deste mesmo ano foi realizada uma fase de intensificação das ações de controle do câncer do colo do útero, com uma campanha de mídia mobilizando a população, que levou mais de três milhões de mulheres aos centros de saúde de todo o País. Foram convidadas para a realização do exame mulheres de 35 a 49 anos de idade que nunca tivessem feito o exame preventivo.

Com a introdução de um formulário padronizado para requisição do exame citopatológico e de um sistema de informação (SISCOLO) para entrada de dados nos laboratórios, foi possível acompanhar quase 10 mil mulheres que necessitavam de posterior avaliação por apresentar diagnóstico citopatológico de lesão de alto grau (NIC II ou III) ou câncer do colo do útero (INCA 2001).

A Segunda fase do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero – Viva Mulher foi realizada entre os dias 18 de março e 30 de abril e teve como slogan “*Declare seu amor a você mesma*”.

Para realizar esta campanha, o Programa Viva Mulher treinou profissionais dos municípios brasileiros em atividades gerenciais (coordenadores) e de coleta, para o exame citopatológico de Papanicolaou. Isso serviu para reforçar o quadro dos

profissionais já treinados para a campanha que ocorreu em 98 e os que já trabalham na rede de serviços de saúde (Ministério da Saúde 2002).

O atendimento oferecido às brasileiras é gratuito e disponível o ano inteiro, nos 26 estados brasileiros, além do DF. O SUS conta com uma rede integrada de 7.000 postos de coleta, 700 laboratórios de citopatologia, 200 laboratórios de histopatologia, 300 pólos de cirurgia de alta frequência e 150 Centros de Alta Complexidade em Oncologia, o que têm garantido às mulheres o acesso às tecnologias médicas indispensáveis para o tratamento do câncer e lesões precursoras da doença (Ministério da Saúde 2002).

Segundo o INCA (2002), para dimensionar os recursos humanos e financeiros necessários à realização de todas as etapas desde a coleta do material até o tratamento secundário e terciário, foram utilizados os seguintes parâmetros:

a) Perfil esperado de resultados citopatológicos:

2.7% das mulheres que realizarem a coleta apresentarão alterações no resultado do exame citopatológico

Destas mulheres:

83.8% terão diagnóstico de lesões de baixo grau;

14.2% terão diagnóstico de lesões de alto grau;

2,0% terão diagnóstico de câncer;

b) Parâmetros para estimativa de demanda nas etapas de seguimento

1,5% das mulheres que realizarem o exame citopatológico deverão repeti-lo em consequência de amostra insatisfatória;

83,8% das mulheres com exame citopatológico alterado (todas as com lesões de baixo grau) necessitarão repetir o exame citopatológico em 6 meses;

16,2% das mulheres com exame citopatológico alterado (todas as com lesão de alto grau e câncer) necessitarão de colposcopia;

80% das mulheres que fizerem colposcopia serão submetidas a CAF ou biópsia do colo do útero e exame histopatológico;

3% das mulheres que fizerem colposcopia terão diagnóstico de câncer e necessitarão de tratamento cirúrgico;

9% das mulheres que fizerem colposcopia terão diagnóstico de câncer necessitarão de tratamento cirúrgico e radioterapia.

c) Parâmetros para estimar a capacidade da oferta de serviços

1 profissional de saúde capacitado (auxiliar ou técnico de enfermagem, enfermeira ou médico) pode colher 4 exames/hora;

1 citotécnico examina 10 lâminas /hora;

1 citopatologista examina 4 lâminas “suspeitas”/hora;

1 médico pode fazer 2 colposcopias com cirurgia de alta frequência/hora;

1 médico pode fazer 2 cirurgias de alta frequência/hora;

1 unidade de cobalto ou acelerador linear é capaz de realizar 4–6 radioterapias externas/hora;

1 equipamento de braquiterapia de baixa dose atende a 1 paciente a cada três dias.

Um dos principais passos para a viabilização da campanha foi a apresentação da proposta para os profissionais de saúde da rede, com sua justificativa epidemiológica, objetivos, metas, e orientações para o adequado seguimento de cada mulher. Foi fundamental o envolvimento desses profissionais para o bom resultado da campanha.

O Ministério da Saúde enviou diretamente às Secretarias Municipais de Saúde material educativo dirigido aos profissionais: um manual técnico, um cartaz com os procedimentos de coleta e outro com as condutas frente aos resultados do exame citopatológico. Foi de fundamental importância a chegada deste material aos profissionais de enfermagem e médicos para que a população tivesse um maior esclarecimento com relação aos procedimentos a serem seguidos (INCA 2002).

A campanha foi divulgada através dos meios de comunicação. A primeira etapa foi chamar a mulher para realizar o exame. Agora, nesta segunda etapa, a mulher será chamada para apanhar o seu resultado e, na terceira etapa, haverá uma campanha para que elas não deixem de fazer o tratamento devido. É muito importante que as mulheres com resultados alterados sejam adequadamente acompanhadas e tratadas pois, se não forem, todo o esforço da campanha terá sido em vão.

8.0 – Referências Bibliográficas

ABRAHÃO, M.M.M. 2001. *Oncoproteínas E6 e E7 de HPVs de alto risco e a inibição dos genes supressores de tumor, p53 e pRb.*

URL: <http://www.unifran.br>

AMES, B.N. *et al.* 1995. *The causes and prevention of cancer.* Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A, 92: 5258-65.

BOTACINE, G. 2001. *Uma arma a mais – Novo remédio contra HPV chega em breve no Brasil.* Revista Veja. 15:41-42.

BRANDÃO, F. 2001. *Papiloma Escamoso do Esôfago.*

URL: <http://www.medstudents.com.br>

BURNETT, G. W. 1978. *Microbiologia oral e doenças infecciosas.* Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.

CARVALHO, J.J.M. *et al.* Coordenador. 2000. *1º Consenso Brasileiro de HPV.* 1ª Ed. BG Cultural, São Paulo.

CERRI, C.R. 2002. *Câncer de pênis: raro, tratável e poder ser prevenido.*

URL: <http://www.ccerri.com>

DIGENE 2001.

URL: <http://www.digene.com.br>

DOLL, R. 1996. *Nature and nurture: possibilities for cancer control.* Carcinogenesis, 17:177-84.

DOLL, R. & PETO, R. 1981. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in United States today*. J.Natl.Cancer Int. 66:1192-1308.

DÔRES, G.B. 1994. *HPV na genitália feminina. Manual e guia prático de cirurgia de alta frequência*. 1ª Ed. Multigraf editora Ltda, São Paulo.

GONÇALVES, E. 2001. *Biologia molecular do vírus papiloma humano*. Centro Universitário de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde.

GUIMARÃES, P. 2002. *HPV*
URL: <http://www.cursosmédicos.com.br>

INCA – Instituto Nacional do Câncer. 2001
URL: <http://www.inca.gov.br>

INCA – Instituto Nacional do Câncer. 2002.
URL: <http://www.inca.gov.br>

KLIGERMAN, J. 2001. *Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil*. Revista Brasileira de Cancerologia. 47(1):5-7.

LABORATÓRIO DIGENE 2000. *Captura Híbrida – A nova fronteira em Biologia Molecular*. CD ROOM.

LIMA, J. Q. & FALK, J.A. 2001. *Câncer, informações e dados*. Jornal do Comércio.
URL: <http://www2.uol.com.br>

MEDSCAPE 2001

URL: <http://medscape.com>

MEISEL, A ; FORTIN,R.; ROY, M.; 1981. *Condilomatous lesions of the cervix.*
II Cytologic, Colposcopic and Histopathologic Study. Acta Cytol.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2001. *Controle do Câncer do Colo do Útero.*
Brasília – DF.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2002. *Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero – Viva Mulher.* Brasília – DF.

MUNIZ, M. 1995. *Armas preventivas contra o HPV.* Revista Ciência Hoje. 20:74.

MUNOZ, N. 2001. *A prevenção do câncer cervical: impacto do reconhecimento do HPV como a principal causa do câncer do colo uterino.*
Jornal O Patologista.
URL: <http://www.sbp.org.br>

MUTO, E. 1998. Revista de Divulgação Científica da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência – Vol. 23 – Nº 137. Editora SBPC.

MUTO, E. 1998. *Uma Vacina para o papilomavírus.* Revista Ciência Hoje. 23:54-55.

NETO, L.B. 2001. *Exame de papanicolaou*
URL: <http://www.drlevon.com.br>

OLIVEIRA, L.H.S. 1994. *Virologia humana.* 1ª Ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro.

- ORIEL, J.D. 1971. *Natural history of genital warts*. Br.J.Vener Dis.
- PIRES, A.R. & GOUVÊA, A.L.F. 2001. *O Papiloma vírus humano*.
URL: <http://www.anticorpos.com.br>
- PASSOS, M.R. 2001. *HPV: Que bicho é esse?*
URL: <http://www>.
- PINHEIRO, N.A & VILLA, L.L. 2001. *Low frequency of p53 mutations in cervical carcinomas among Brazilian women*. Braz.J.Med.Biol.Res. Vol. 34(6):727-733.
- REZENDE, M. C. 2001. *O papilomavírus humano (HPV) e o câncer do colo do útero*. Centro Universitário de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde.
- RUSSOMANO, F. 2001. *A infecção pelo HPV – Sociedade Viva Cazuza*
URL: <http://www.vivacazuza.org.br>
- SCHWARZSCHILD, M. 2002. *Papilomavírus humano (HPV)*
URL: <http://www.fleury.com.br>
- SHIRASAWA, H. *et al.* 1988. *Transcriptional differences of the human Papillomavirus type 16 genome between precancerous lesions and invasive carcinomas*. J.Virol. 62:1022-7.
- SILVERBERG, L.F. 1997. *Principles and practice of surgical pathology and cytopathology*. 3ª edição. Churchill Livingstone/ 2360-2362.

SOARES, J.L. 1993. *Dicionário Etimológico e Circunstanciado de Biologia*. Editora Scipione.

URONEWS. 2001. *Papiloma vírus humano*

URL: <http://www.uronews.org.br>

VIANA, L.C.; GEBER, S.; MARTINS, M. 1998. *Ginecologia*. Ed. Médica Científica Ltda. Rio de Janeiro.

VILLA, L.L. 2001. *Papilomavírus humano e câncer do colo do útero*.

URL: <http://www.hcan.org.br>

VINHAES, F.C. 2000. *Estudo em pacientes com câncer de mama, câncer de colo uterino e portadores do papiloma vírus humano (HPV), sob o efeito da bleomicina em cultura temporária de linfócitos*. Universidade de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde.

Zur HAUSEN, H. 1991. *Human papillomavirus in the pathogenesis of anogenital cancer*. Virology. 184:9-13.